

KLİMİK HEPATİT AKADEMİSİ 2022

13 - 15 MAYIS 2022
Anitta Hotel / Çorum



08.30-10.00

PANEL 5

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK, Prof. Dr. Şebnem EREN-GÖK**

Viroloji ve Epidemiyoloji
Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

Akut, Kronik Hastalık ve Ekstrahepatik Bulguların Patogenezi
Doç. Dr. Pınar KORKMAZ

Klinik Bulgular ve Ekstrahepatik Tutulum
Doç. Dr. Rıza Aytaç ÇETİNKAYA

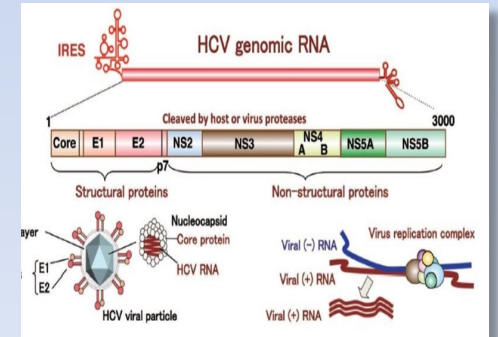
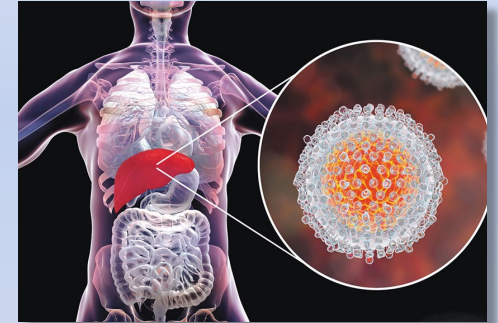
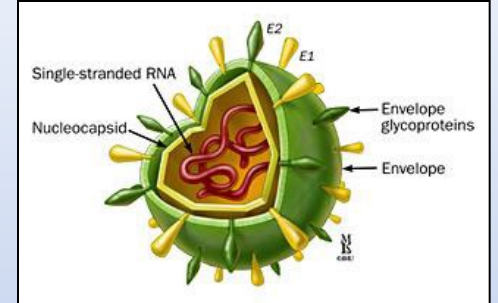
Dr. Faruk KARAKEÇİLİ

EBYÜ Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (14.05.2022)

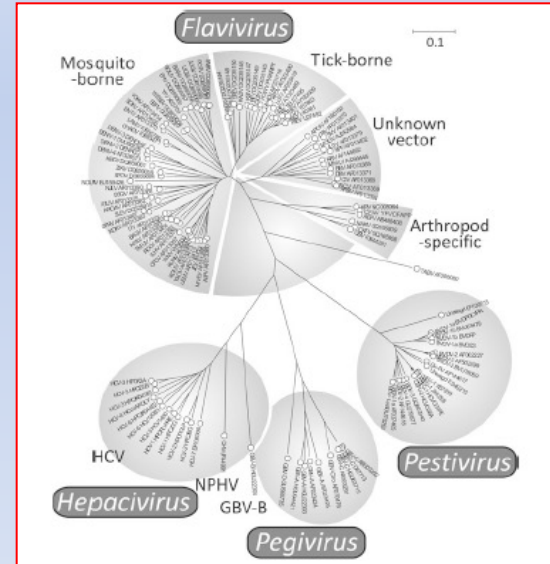
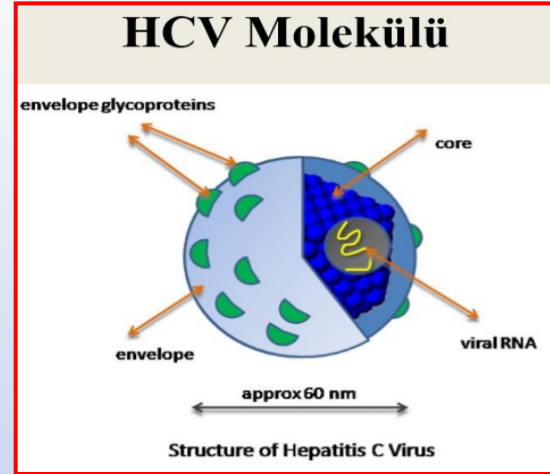
Sunum Planı

- Virus
- Genom
- HCV genotipleri
- HCV replikasyonu
- Doğal seyri
- İnsidans/Prevelans
- Risk faktörleri
- Bulaşma yolları



HEPATİT C VİRUSU (HCV)

- HCV ilk olarak 1989 yılında post-transfüzyon hepatit etkeni olarak tanımlanmış
- *Flaviviridea* ailesinin
- *Hepacivirus* genusunda
- Lipid zarflı bir RNA virusu
- İmmunopatogenetik çalışmaların yapılabildiği tek model şempanzeler

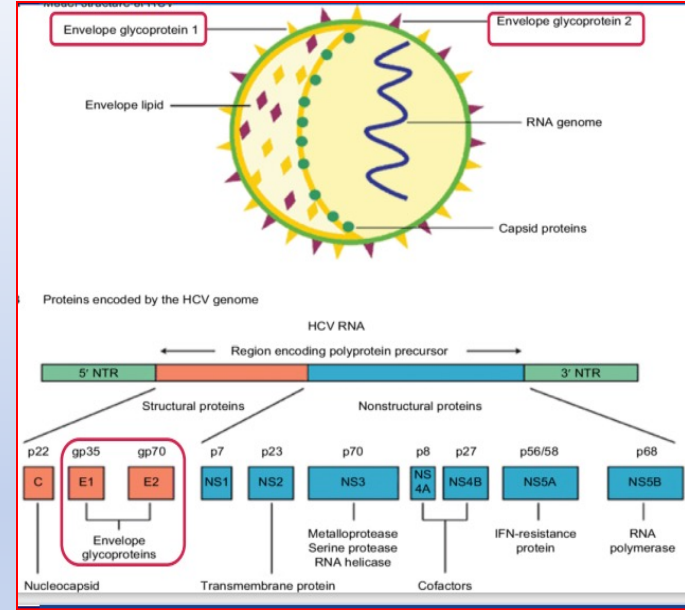


Scheel TK et al. Nat Med 2013; 19:837-49.

Chayama K, Hayes CN. Viruses 2015;7:5328-5342.

HCV

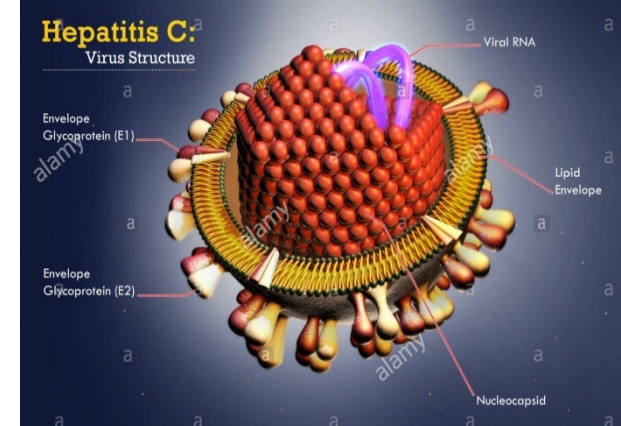
- Genomu 9.6 kb pozitif sarmallı tek iplikçikli RNA içeriyor
 - Tek bir poliprotein
 - 3000 aa içeriyor



- Tanımlanmış 7 farklı GT, >100 subtipi var
 - Genotip ve subtipler farklı biyolojik ve klinik özellikler sergiler
 - Genotipler birbirinden nükleotid düzeyinde %30-33
 - Subtipler %20-25 oranında farklılık gösterir

HCV

- HCV replikasyon hızı: 10^{10} - 10^{12} virion/gün,
 - Hepatositlerin sitoplazmasında (KC dışında da replike olabilir)
- Direkt sitopatik etkisi yok
- Yüksek viral replikasyon hızı
 - Viral RNA polimerazın hatalı okunması
 - Viral popülasyonun hızlı farklılaşması
 - ✓ HCV RNA genomunda mutasyon
 - ✓ Türümsülerin birikimi

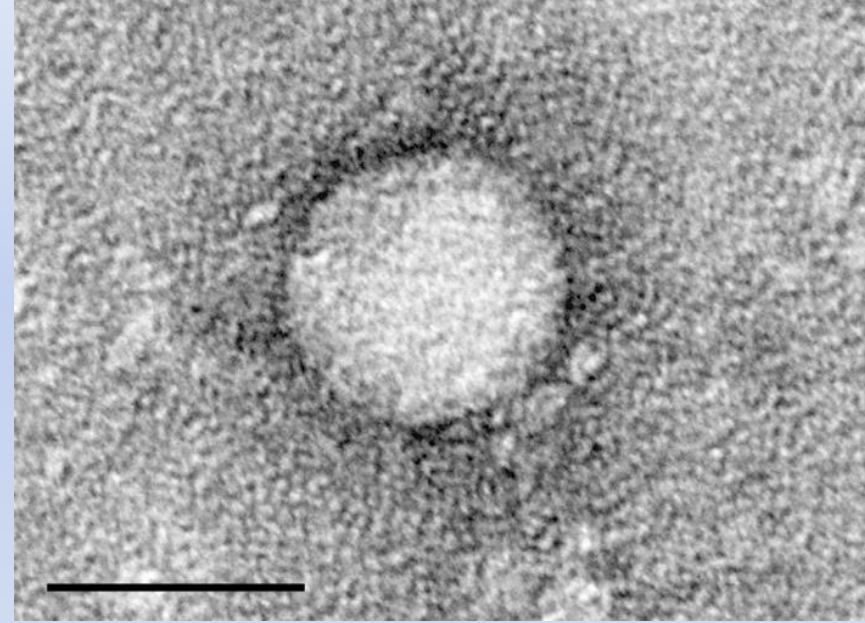


- Virusun hepatositleri infekte etmesi
 - HCV antijenlerine karşı **T hücre yanıtı** infeksiyonun seyrini belirler

HCV-Viryon Dayanıklılık

İnaktivasyon

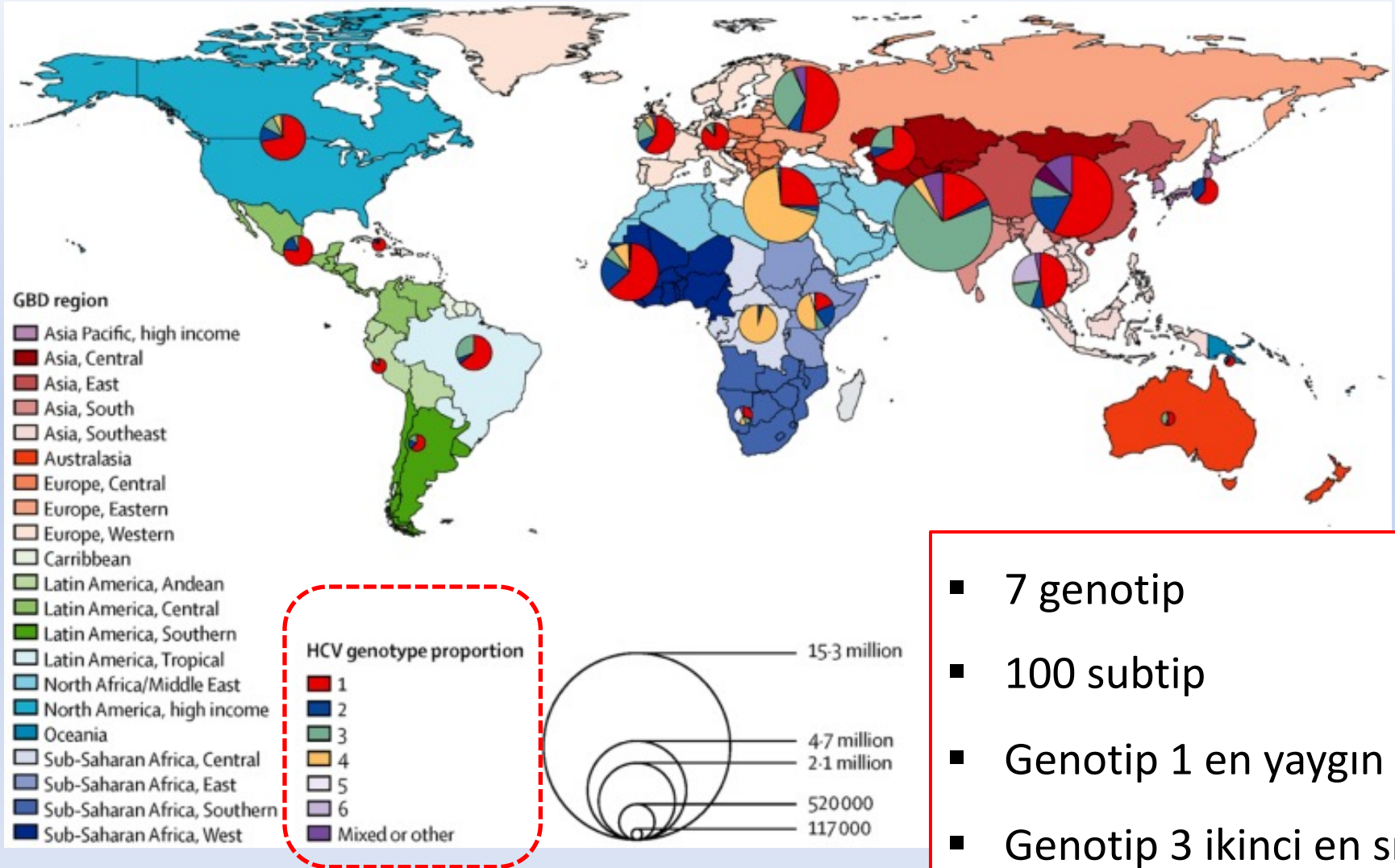
- 5 dk 100 °C
- 30 dk 0-15 ppm klor
- 72 saat Formaldehit
- 1-2 dk UV
- 60 °C'ye 10 saat dayanır



HCV-Genotip

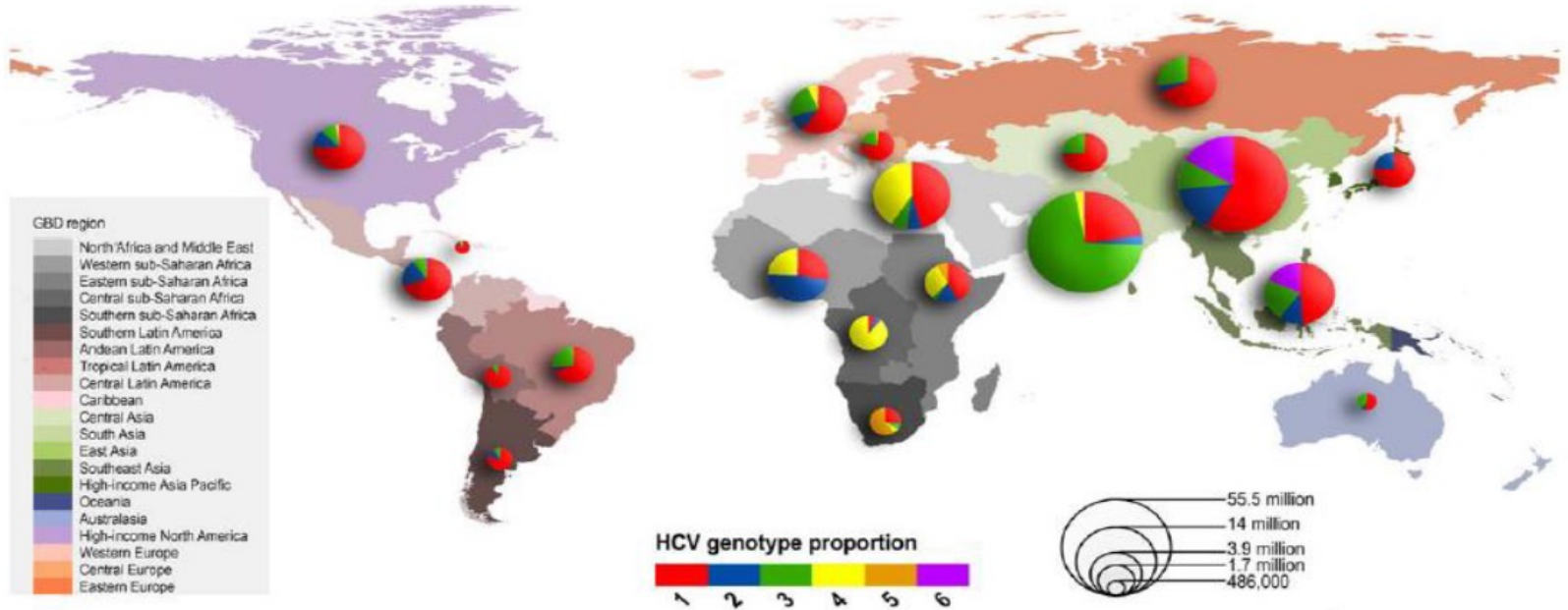
- HCV, çoğalmak için RNA bağımlı bir RNA polimeraza ihtiyaç duyar
- RNA polimerazın hata oranı yüksek (viral genom büyük ölçüde heterojen)
- Viral turnoverının yüksek olması ve NS5B RNA polimerazın düzeltme aktivitesinin olmaması, viral mutantların oluşmasına neden olur
- HCV genomunda genetik çeşitlilik en çok **E2** glikoproteininin HVR1 bölgesinde görülür
- HCV değişik biyolojik ve klinik özelliklere sahip genotip ve subtiplere ayrılır

HCV-Genotip



- 7 genotip
- 100 subtip
- Genotip 1 en yaygın
- Genotip 3 ikinci en sık

HCV-Genotip



Genotip 1, 2, 3: Japonya, Batı ve Doğu Avrupa, Kuzey Amerika

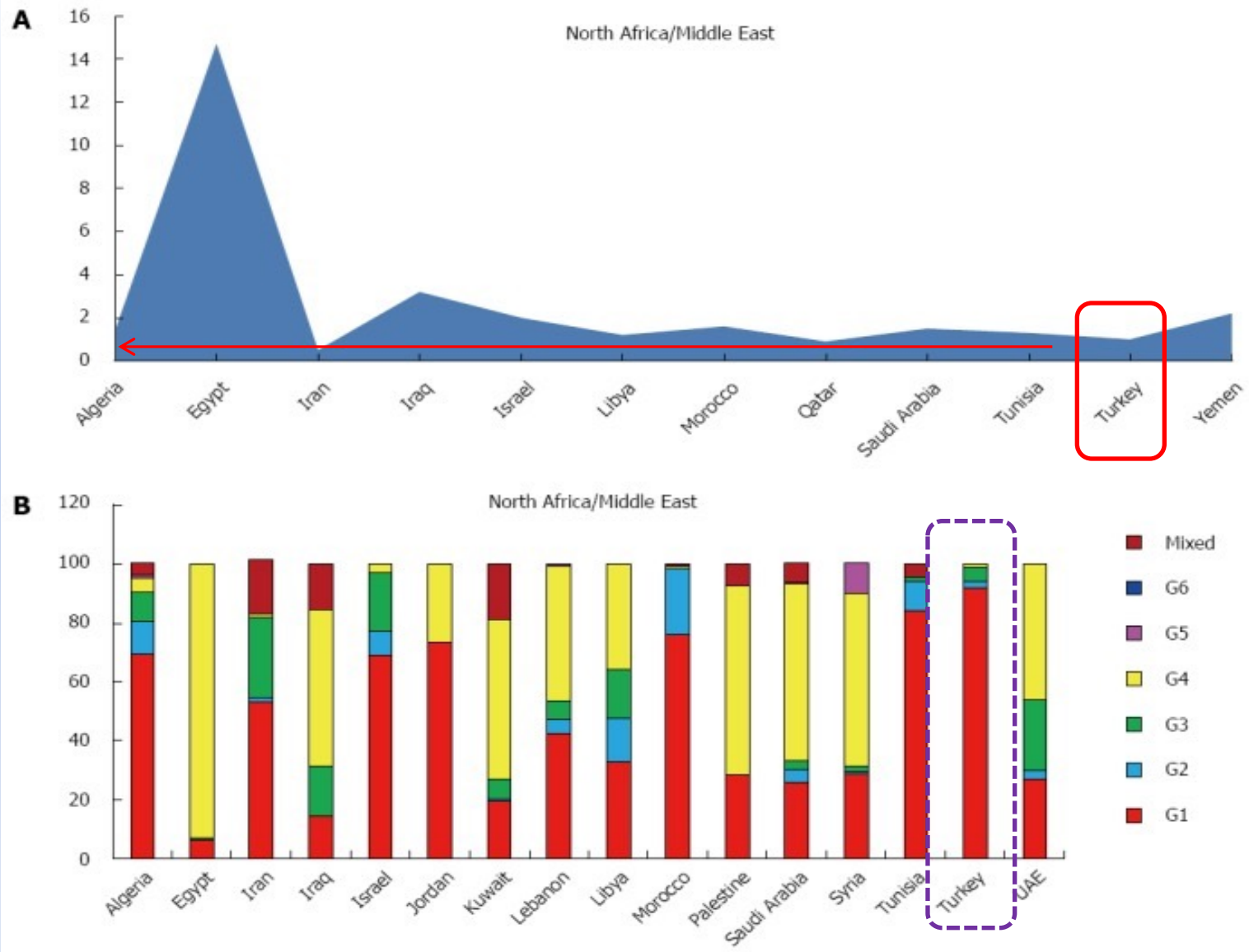
Genotip 4: Orta-Kuzey Afrika ve Mısır

Genotip 5: Güney Afrika

Genotip 6: Güneydoğu Asya ve Hong Kong

Genotip 7: Kanada (Kongo orijinli)

HCV-Genotip



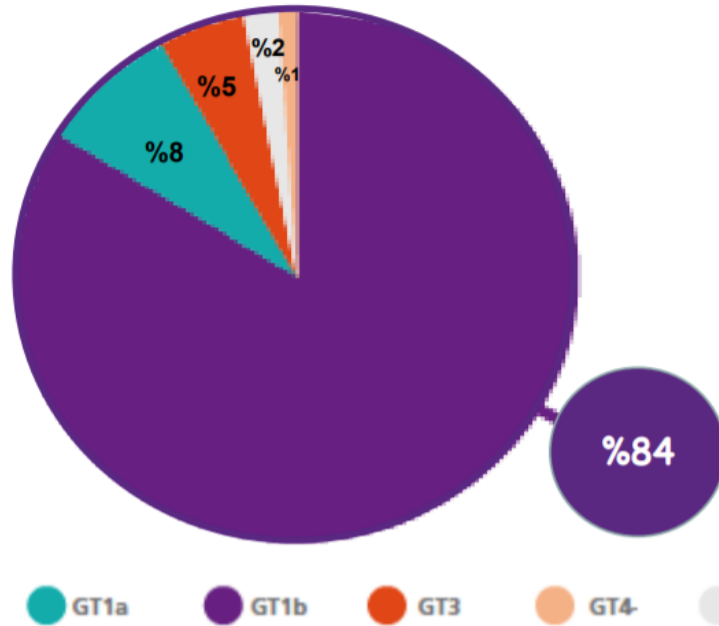
Evaluation of Dual Therapy in Real Life Setting in Treatment-Naïve Turkish Patients with HCV Infection: A Multicenter, Retrospective Study

[Yunus Gürbüz](#),¹ [Necla Eren Tülek](#),² [Emin Ediz Tütüncü](#),¹ [Süda Tekin Koruk](#),³ [Bilgehan Aygen](#),⁴ [Neşe Demirtürk](#),⁵ [Sami Kınıklı](#),² [Ali Kaya](#),⁶ [Taner Yıldırım](#),⁷ [Kaya Süer](#),⁸ [Fatime Korkmaz](#),⁹ [Onur Ural](#),¹⁰ [Sıla Akhan](#),¹¹ [Özgür Günel](#),¹² [Nazan Tuna](#),¹³ [Şükran Köse](#),¹⁴ [İbak Gönen](#),¹⁵ [Bahar Örmen](#),¹⁶ [Nesrin Türker](#),¹⁶ [Neşe Saltoğlu](#),¹⁷ [Ayşe Batırel](#),¹⁸ [Günay Tuncer](#),² [Cemal Bulut](#),² [Fatma Sırmate](#),¹⁹ [Asım Ulçay](#),²⁰ [Ergenekon Karagöz](#),²⁰ [Derviş Tosun](#),²¹ [Alper Şener](#),²² [Aynur Aynioğlu](#),¹¹ and [Elif Sargın Altunok](#)¹¹

- ✓ 22 merkez, 1214 naiv hasta
- ✓ GT1 %91.8
- ✓ GT2 %4
- ✓ GT3 %1.7
- ✓ GT4 %2.5



HCV-Genotip



Ülkemizde GT1b başta olmak üzere belirgin bir GT 1 hakimiyeti vardır

Bruggmann P, et al. J Viral Hepat 2014;21:5-33.
Altuglu I, et al. Int J Infect Dis 2008;12:239-44.

[Hepat Mon.](#) 2015 Apr; 15(4): e25142.

Published online 2015 Apr 25. doi: [10.5812/hepatmon.15\(4\)2015.25142](https://doi.org/10.5812/hepatmon.15(4)2015.25142)

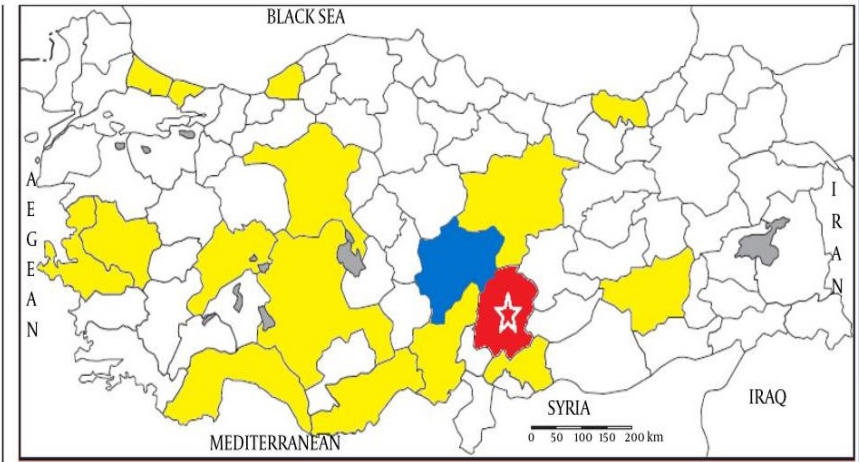
PMCID: PMC4426333

PMID: [25972903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972903/)

Distribution and Predominance of Genotype 3 in Hepatitis C Virus Carriers in the Province of Kahramanmaraş, Turkey

Ahmet Caliskan,^{1,*} Ozlem Kirisci,¹ Esra Ozkaya,¹ Sevinc Ozden,¹ Seray Tumer,¹ Serkan Caglar,² Selma Ates Guler,³ and Hande Senol⁴

- Uyuşturucu madde kullanan (UMK)
- 2010-2014
- 2736 Anti-HCV +
- 313 HCV RNA +
- %51.7 GT1
- %46 GT3
- **UMK (idrar testi +) %93.8 GT3**



- ☆ :Kahramanmaraş, Turkey
- : Genotype 1, 63-100%.
- : Genotype 1, 51.7%; genotype 3, 4.6%.
- : Genotype 1, 52.7%; Genotype 4, 35.6%.
- : There are no data of genotype.

Genotiplerin önemi ?



➤ Genotip 1 (özellikle 1b)



➤ Genotip 1 ve 4 daha az etkili



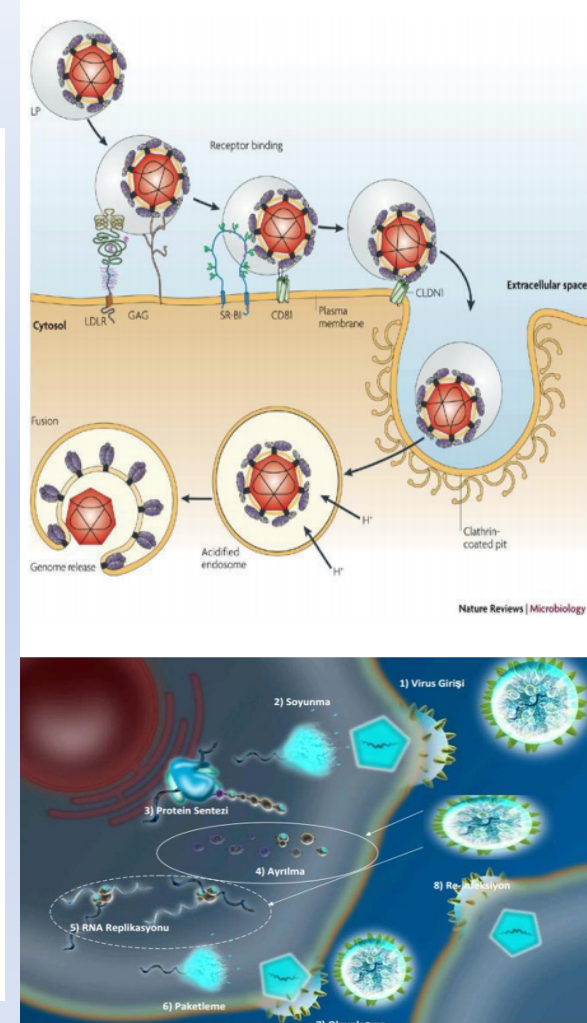
➤ Genotip 1b, 2a ve 2b



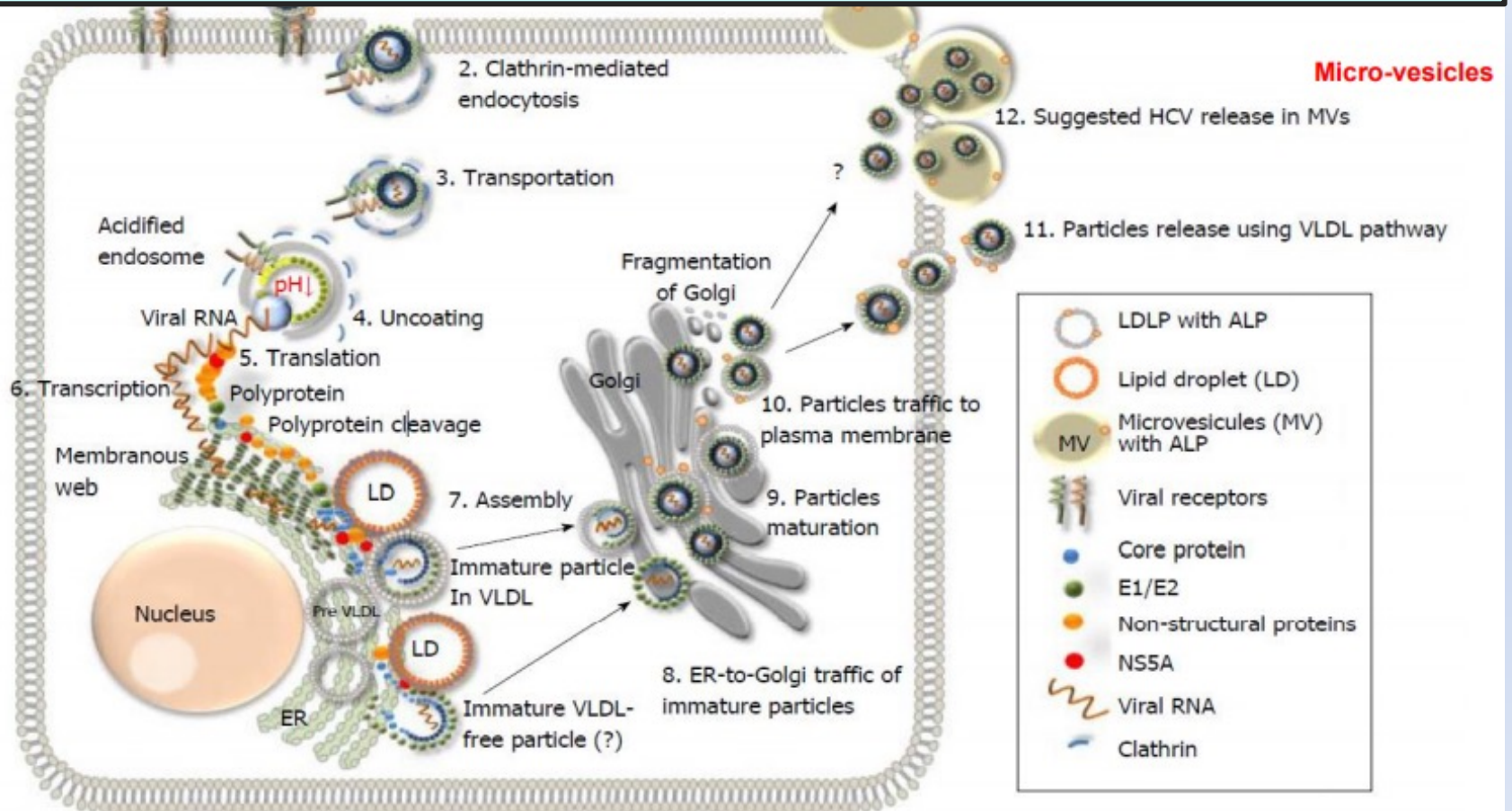
➤ Genotip 3 daha sık

HCV Replikasyonu

- HCV kan dolaşımı sırasında hepatosit membran dış yüzeyi ile etkileşir
- Virus hücre duvarındaki reseptörlere bağlanır ve bir dizi reaksiyon sonucu hücre içine girer
- Replikasyon sitoplazmada gerçekleşir
- Olgunlaşma
- Tomurcuklanma
- Virus salınımı



- (9) Golgi'de viruslerin son olgunlaşması
(10) VLDL ile kompleks olan HCV, VLDL salgı yolu kullanılarak plazma zarına yönlendirilir.
(11) Hücreden partiküllerin VLDL ile salınımı
(12) Hücreden partiküllerin Mikroveziküller (MV) ile salınımı



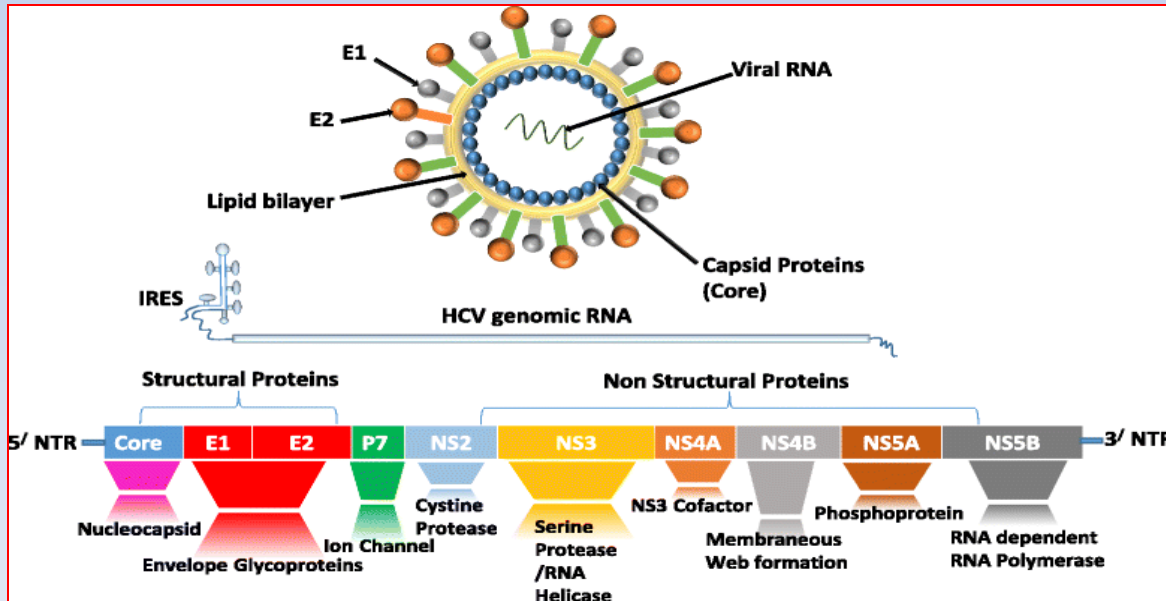
HCV-Yapısal Proteinler

Kor proteini

- RNA ile birlikte nükleokapsidin ana yapısını oluşturur
- Hücresel savunmayı bozan fonksiyonları var (IFN üretimini bozar vs)
- Hücre içinde lipid birikimi ve insülin direnci

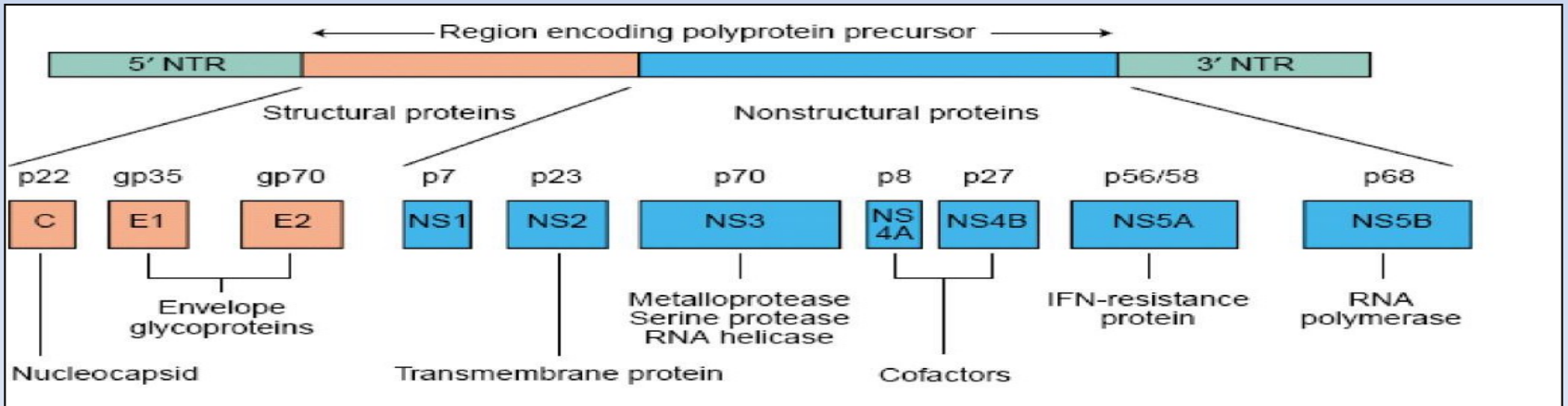
E1 ve E2 proteinleri

- Konak antikolları için hedef proteinler
- Hücre yüzey reseptörlerine bağlanma ve füzyondan sorumludurlar
- E2 amino ucundaki HVR-1 bölgesi konak humoral yanıtından kurtulmada önemli



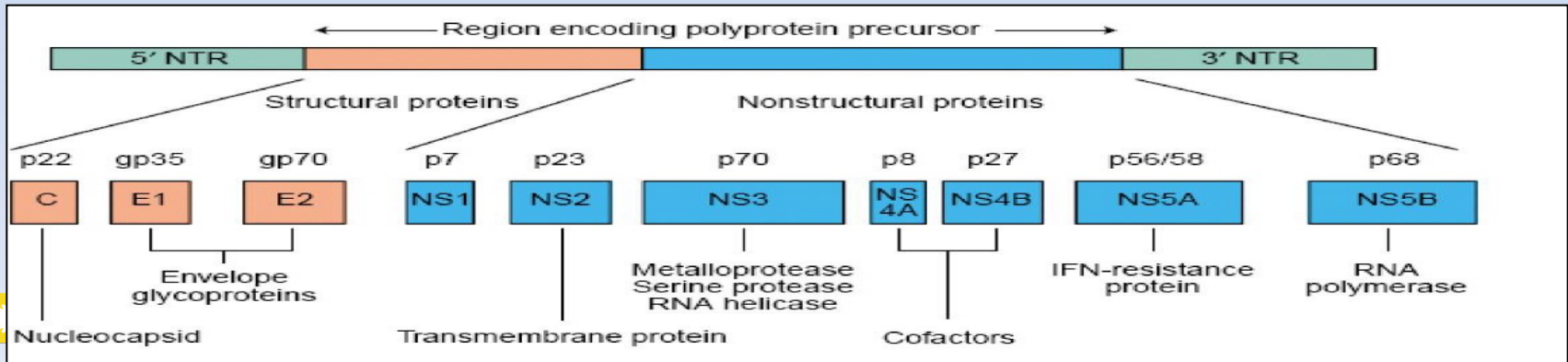
HCV-Yapısal Olmayan Proteinler

- NS proteinler, virüs tarafından kodlanan proteazlarca kesilerek olgun viral protein haline gelirler
 - ✓ **P7** ER sinyal peptidazı tarafından kesilir
 - ✓ **NS2/NS3** birleşkesini NS2'nin karboksi ucu ve NS3'ün amino ucu biraraya gelerek oluşan çinko bağımlı bir sistin proteaz enzimi keser
- Yapısal olmayan proteinlerden (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) replikaz kompleksi oluşur



HCV-Yapısal Olmayan Proteinler

- **NS3**, serin proteaz, RNA helikaz ve nükleozid trifosfataz (NTPaz) aktiviteleri gösterir
 - NS3'ün 1/3 amino ucu nonkovalan bağlarla NS4A'ya bağlanarak serin proteaz aktivitesi gösterir
 - Bu serin proteaz enzimi kendisinden sonraki bütün NS proteinlerin poliproteinden kesilerek ayrılmasından sorumlu
- **NS4A**, NS3'ün proteaz aktivitesini stabilize eder
 - Kompleksin ER membranına tutunmasını sağlar
 - NS5A'nın hiperfosforilasyonunu düzenler
- **NS4B**, HCV transkripsiyonunun gerçekleştiği membranöz ağ oluşumunu tetikler



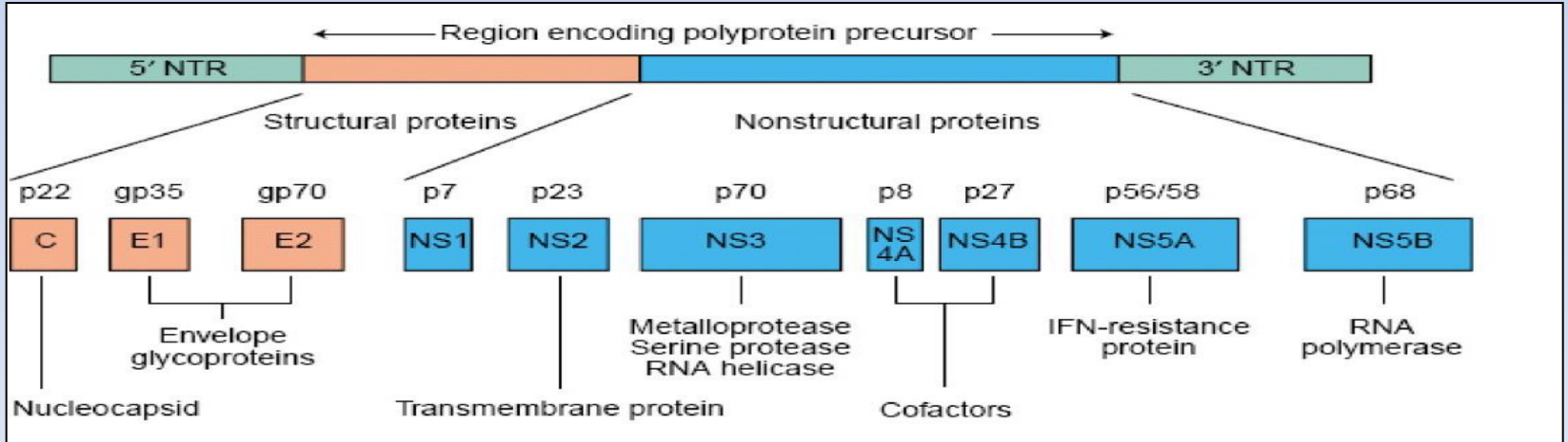
HCV-Yapısal Olmayan Proteinler

➤ **NS5A**, ER membranına bağlanır

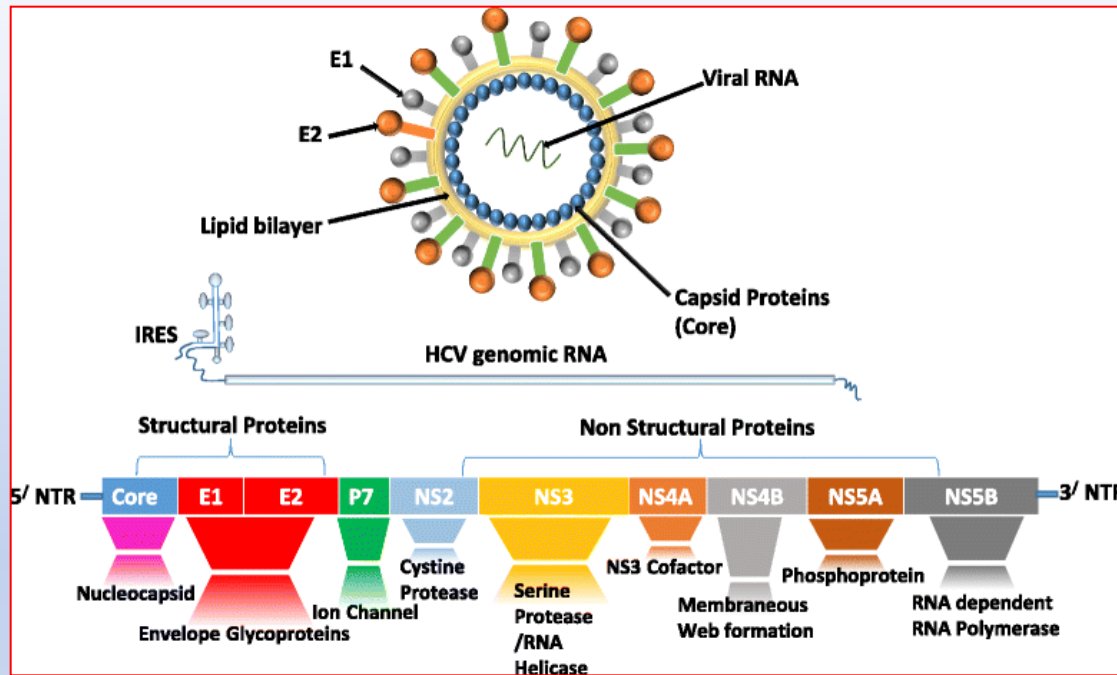
- Domain 1'in RNA bağlama kapasitesi vardır replikasyonda önemlidir
- İnfekte hücrelerde apoptozisi inhibe eder
- IFN yanıtıyla ilişkilidir, buradaki bazı mutasyonlar IFN cevabını arttırır

➤ **NS5B**, RNA bağımlı RNA polimerazdır

- Hem negatif yönelimli HCV RNA iplikçliğini hem de pozitif yönelimli HCV RNA genomunu sentez edebilir



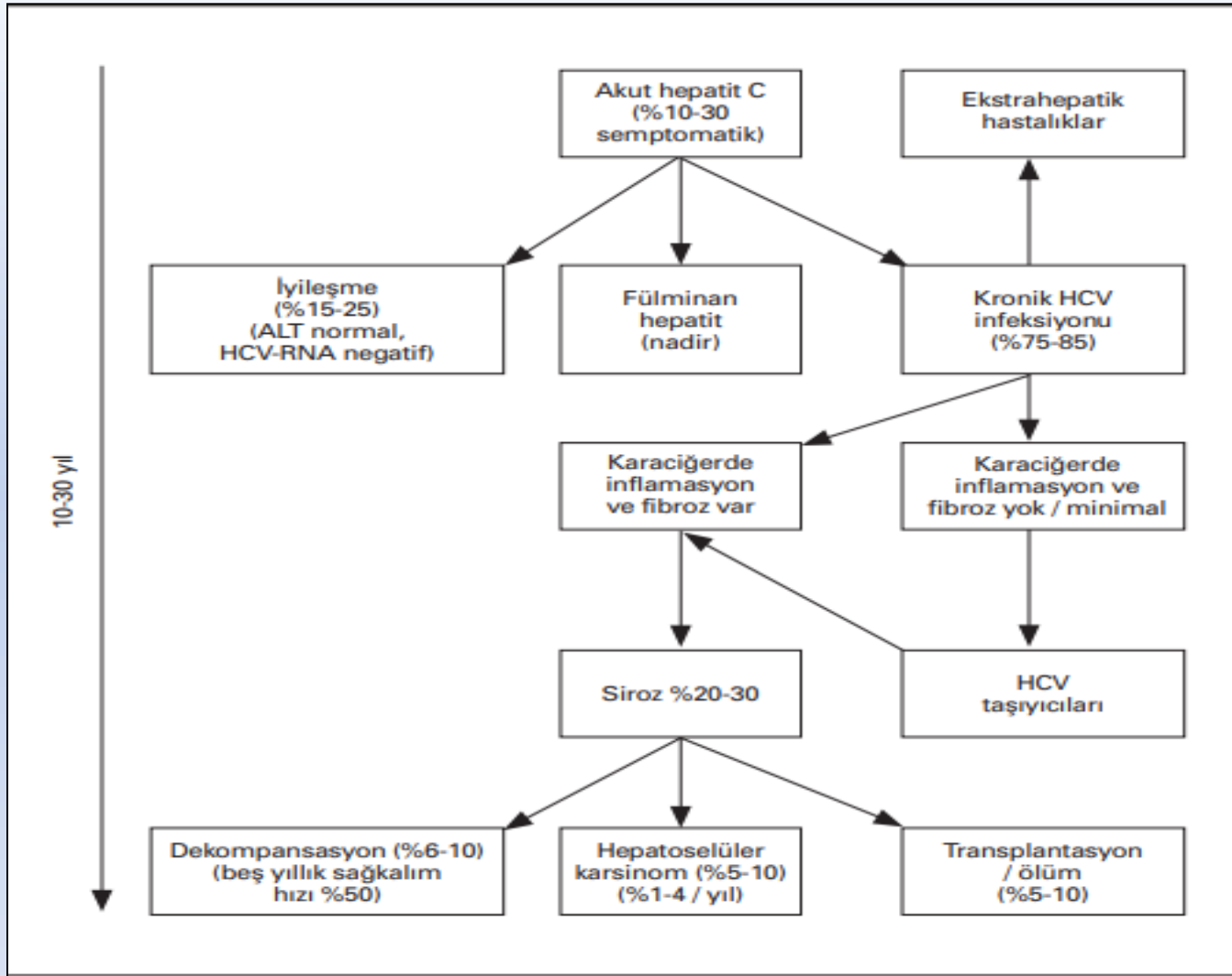
Proteaz inh. NS5A NS5B NS3 NS4A



- Glecaprevir + pibrentasvir
- Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir
- Daclatasvir
- Sofosbuvir + ledipasvir
- Elbasvir + Grazoprevir

..... previr = **P**roteaz inh
 asvir = **NS5A**
 buvir = **NS5B**

HCV İnfeksiyonu - Doğal Seyir



Aygen B, Demirtürk N ve ark KLİMİK VHÇG Uzlaş Raporu: Güncelleme 2017.

HCV İnfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler

- Konak Faktörleri
- Viral Faktörler
- Çevresel Faktörler

HCV İnfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler

➤ Konak Faktörleri

- İnfekte olunan yaş
- İnfeksiyonun geçiş şekli ve süresi
- Cinsiyet/ırk
- HIV ve HBV koinfeksiyonu
- Alkol ve sigara kullanımı
- Hemokromatoz
- Nonalkolik steatohepatit ve obezite
- Şistozomiyaz
- Genetik faktörler (IL-28B gen polimorfizmi, MHC haplotipi)
 - HLA B*27, HLA B*57 ve HLA A*03 spontan klerens ile ilişkili

Aygen B, Demirtürk N ve ark KLİMİK VHÇG Uzlaşı Raporu: Güncelleme 2017.

HCV İnfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler

➤ Viral Faktörler

- İnokulum miktarı
- Viral yük
- Viral genotip

➤ Çevresel Faktörler

- Alkol kullanımı
- Sigara kullanımı
- Uyuşturucu kullanımı
- Kafein tüketimi

Aygen B, Demirtürk N ve ark KLİMİK VHÇG Uzlaş Raporu: Güncelleme 2017.

Epidemiyoloji

- HCV infeksiyonu küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu
- DSÖ 2030 eliminasyon hedefi
 - HCV infeksiyonu tanısı, tedavisi ve yeni bulaşmaların engellenmesi



Epidemiyoloji

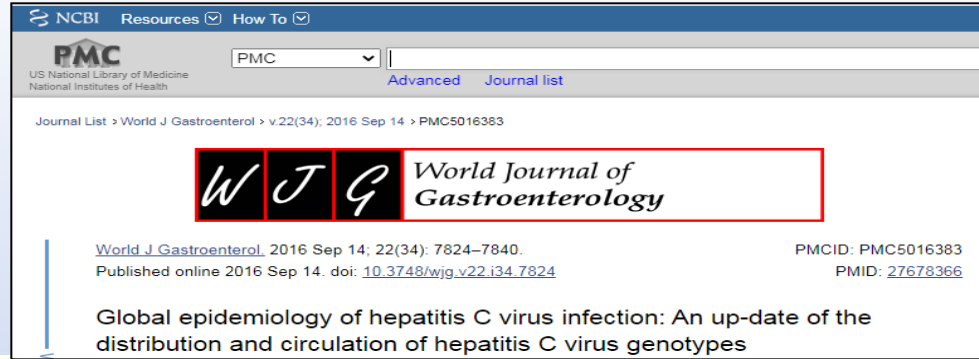


Table 1

Global anti-hepatitis C virus prevalence and number of infected individuals (all ages)

Continent	Anti- HCV prevalence (%)	Viraemic rate (%)	2013 population (millions)	Anti- HCV infected (millions)	Viraemic HCV infected (millions)
Africa	2.9	70.5	927.0	26.9	19.0
North Africa/Middle East	2.7	68.8	469.0	12.7	8.7
America	1.3	74.0	953.7	12.4	9.2
Asia	2.8	64.4	3985.0	111.6	71.9
Australasia	1.8	74.8	28.0	0.5	0.4
Europe	1.8	72.4	742.5	13.4	9.7
Total	2.5	67.0	7105.2	177.5	118.9

HCV: Hepatitis C virus.

Dünyada HCV enfeksiyonunun 3 farklı epidemiyolojik paterni vardır

- **Geçmişte sağlık bakımı sırasında HCV bulaşması olan toplumlar/ülkeler**
 - Yaşlılarda prevalans pik yapmaktadır (Japonya, Türkiye)
- **İV ilaç kullanımının ön planda olduğu gelişmiş ülkeler**
 - En yüksek prevalans orta yaş grubundadır
- **İnfeksiyonun önemli düzeyde bulaşmaya halen devam ettiği topluluklar veya bölgeler (Mısır gibi)**
 - Tüm yaş gruplarında enfeksiyon oranı yüksektir

HCV infeksiyonu insidansı

Table 3 (with map). Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015:
1.75 million new infections in 2015



Yüksek: >%3.5 (Orta-Doğu Asya, Kuzey Afrika, Orta Doğu)

Orta: %1.5-3.5 (Güney-G.Doğu Asya, Sahra altı Afrika, Hindistan, G. Latin Amerika, Avustralya, Orta-Kuzey-Güney Avrupa)

Düşük: <%1.5 (Asya-Pasifik, Tropikal Latin Amerika, Kuzey Amerika)

WHO region	Map key	Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Source: WHO, work conducted by the Center for Disease Analysis. See Annex 2.

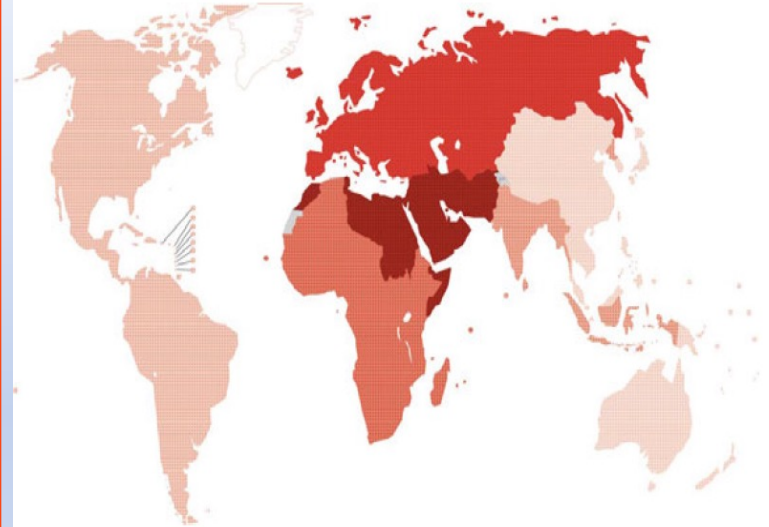
HCV infeksiyonu insidansı

- DSÖ tarafından genel popülasyonda HCV infeksiyonu insidansı 1.75 milyon yeni olgu olarak bildirilmektedir
- Güvenli olmayan sağlık bakım uygulamaları ve İV ilaç kullanımı infeksiyonun yayılımında önemli
 - Doğu Akdeniz → Güvenli olmayan sağlık uygulamaları
 - Avrupa → İV ilaç kullanımı
- ABD’de düşüş görülmesine rağmen 2010-2014 yıllarında 2 kat yükselme
 - Akut Hepatit C olgularının İV ilaç kullanıcılarında artan oranı
- Avrupa, Avustralya, ABD’de HCV insidansındaki artış özellikle HIV ile infekte MSM popülasyonunda görünmektedir

HCV infeksiyonu insidansı

- HCV ile infekte kişi sayısının artış veya düşüşte olduğunu belirlemek için HCV ile infekte yeni olgu sayısını ölen ya da kür sağlanan HCV olgu sayısı ile karşılaştırmak gerekir
 - DSÖ'nün 2015 yılındaki tahmin edilen yeni infekte olgu sayısı **1.75 milyon**
 - Bu rakam tahmin edilen son dönem HCV infeksiyonu nedeni ile ölen olgu sayısı (n:399.000) ve kür sağlanan olgu sayısının (n:843.000) çok üzerindedir
- Global epidemi gerekli önlemlerin boyutu artırılmadıkça devam edecektir

Table 3 (with map). Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015:
1.75 million new infections in 2015



WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)		Total number (000)	
		Best estimate	Uncertainty interval	Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2	409	363–426
European Region		61.8	50.3–66.0	565	460–603
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Source: WHO, work conducted by the Center for Disease Analysis. See Annex 2.

HCV infeksiyonu Prevelansı

- 2015 yılında 71 milyon kişi KHC infeksiyonu ile birlikte yaşamaktadır
- HCV infeksiyonunun global prevalansı %1
- 399 000 kişi siroz ya da HSK nedeni ölmektedir
- Doğu Akdeniz Bölgesi en yüksek prevalansa (%2,3) sahip
- Avrupa % 1,5'lık prevalans ile izlemektedir

Table 4 (with graph). Prevalence of HCV infection (HCV RNA positive) in the general population, by WHO region, with uncertainty intervals, 2015: 71 million persons living with HCV worldwide



WHO region	Estimates of the prevalence of HCV infection (%)			Estimated number of persons living with HCV (millions)		
	Best	Lower	Higher	Best	Lower	Higher
African Region	1.0	0.7	1.6	11	7	16
Region of the Americas	0.7	0.6	0.8	7	6	8
Eastern Mediterranean Region	2.3	1.9	2.4	15	13	15
European Region	1.5	1.2	1.5	14	11	14
South-East Asia Region	0.5	0.4	0.9	10	8	18
Western Pacific Region	0.7	0.6	0.8	14	10	15
Total	1.0	0.8	1.1	71	62	79

Source: WHO, work conducted by the Center for Disease Analysis. See Annex 2.

HCV infeksiyonu Prevelansı

- HCV ile infekte 71 milyon kişinin 5,6 milyonu (%8) İV ilaç kullanıcısıdır
 - Korunmada bu grup hasta göz önüne alınmalı
- HCV/HIV koinfeksiyonu prevalansı
 - Global olarak 36.7 milyon HIV ile infekte olgunun yaklaşık 2.3 milyonu serolojik olarak HCV pozitif

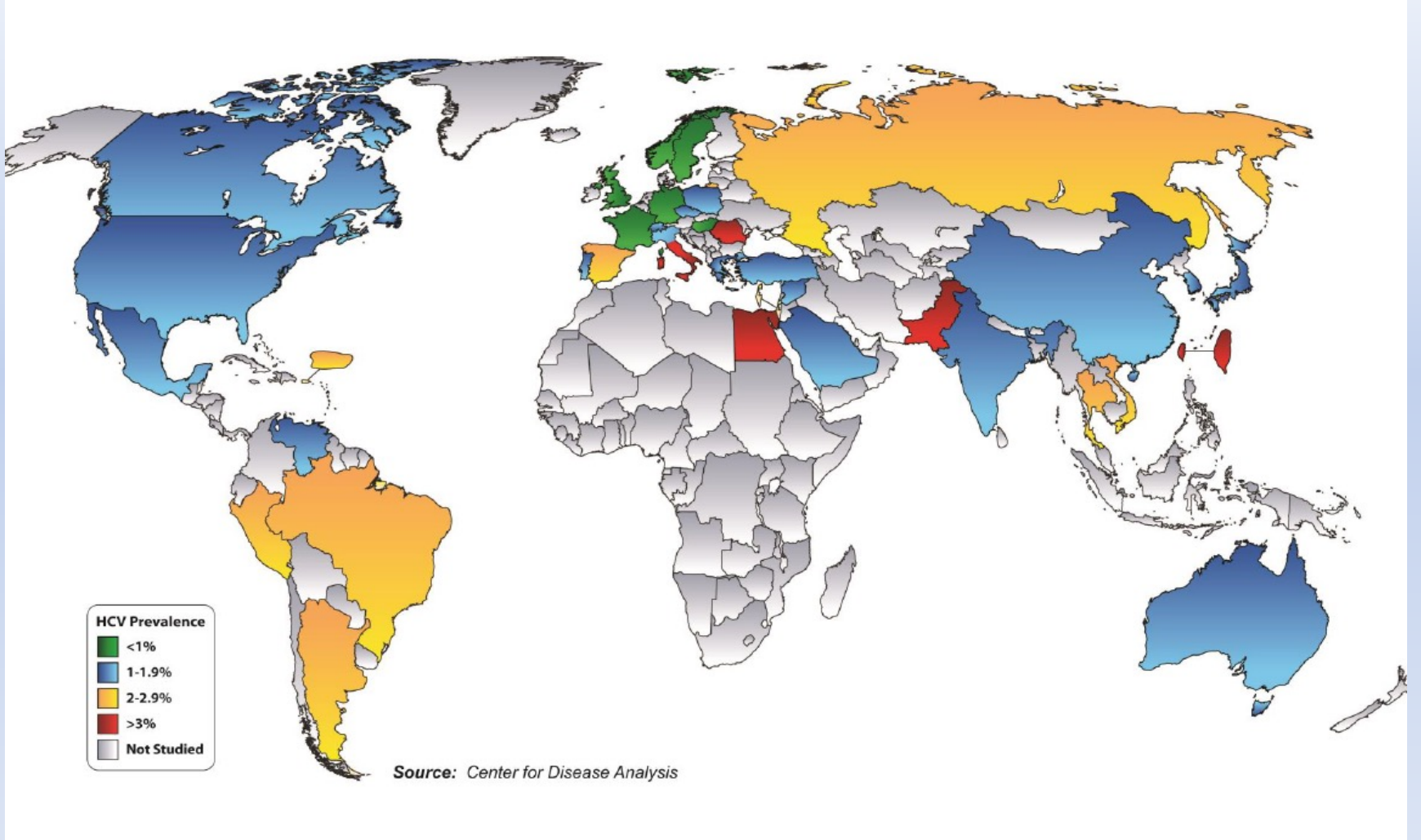
Table 4 (with graph). Prevalence of HCV infection (HCV RNA positive) in the general population, by WHO region, with uncertainty intervals, 2015: 71 million persons living with HCV worldwide



WHO region	Estimates of the prevalence of HCV infection (%)			Estimated number of persons living with HCV (millions)		
	Best	Lower	Higher	Best	Lower	Higher
African Region	1.0	0.7	1.6	11	7	16
Region of the Americas	0.7	0.6	0.8	7	6	8
Eastern Mediterranean Region	2.3	1.9	2.4	15	13	15
European Region	1.5	1.2	1.5	14	11	14
South-East Asia Region	0.5	0.4	0.9	10	8	18
Western Pacific Region	0.7	0.6	0.8	14	10	15
Total	1.0	0.8	1.1	71	62	79

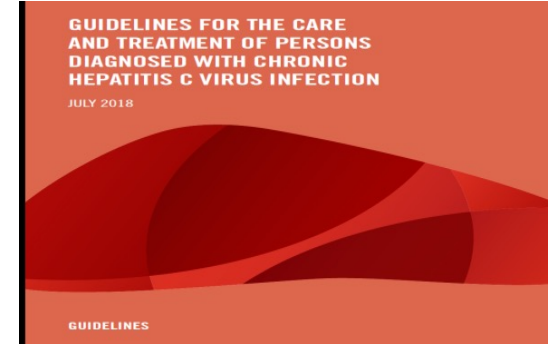
Source: WHO, work conducted by the Center for Disease Analysis. See Annex 2.

Ülkemizde HCV Epidemiyolojisi



DSÖ Viral Hepatit Eliminasyon Programı

- 2016 yılında DSÖ toplantısında 2016-2021 yıllarında viral hepatitler için uygun bulunan Global Sağlık Sektörü Stratejisi halk sağlığı için tehdit oluşturan bu infeksiyonları **2030** yılına dek elimine etmektir
- Elimine etmek denince (2015 ile karşılaştırıldığında);
 - ✓ **Yeni** kronik infeksiyonlarda **%90 azalma** sağlamak
 - ✓ **Mortalite de %65 azalma** sağlamak hedeflenmiştir
- Halk sağlığı problemi olan HCV'yi elimine edebilmek
 - ✓ **İnfekte olguların %90'ına tanı konmalı**
 - ✓ **Tanı alan olguların %80'i tedavi edilmelidir**

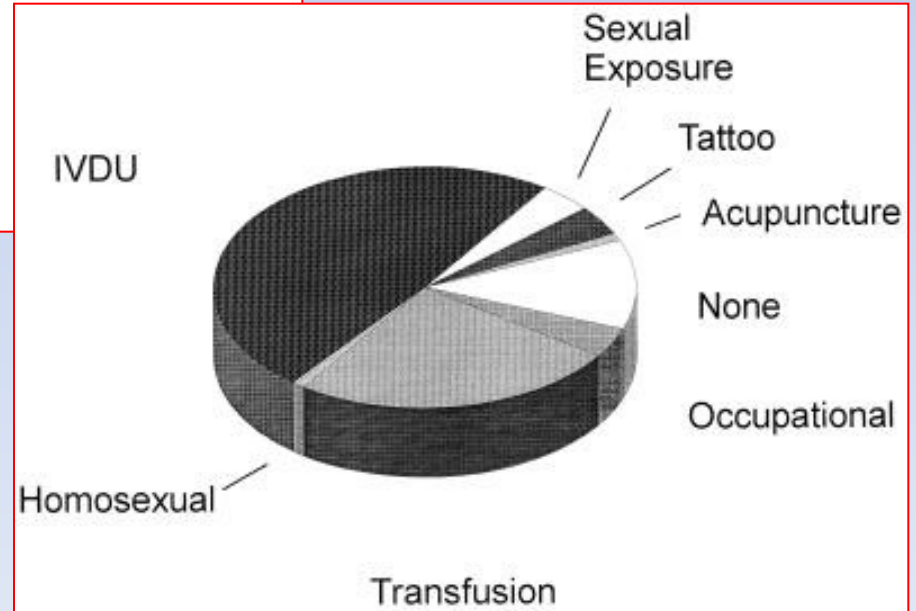


Global Hepatitis Report, 2017. WHO

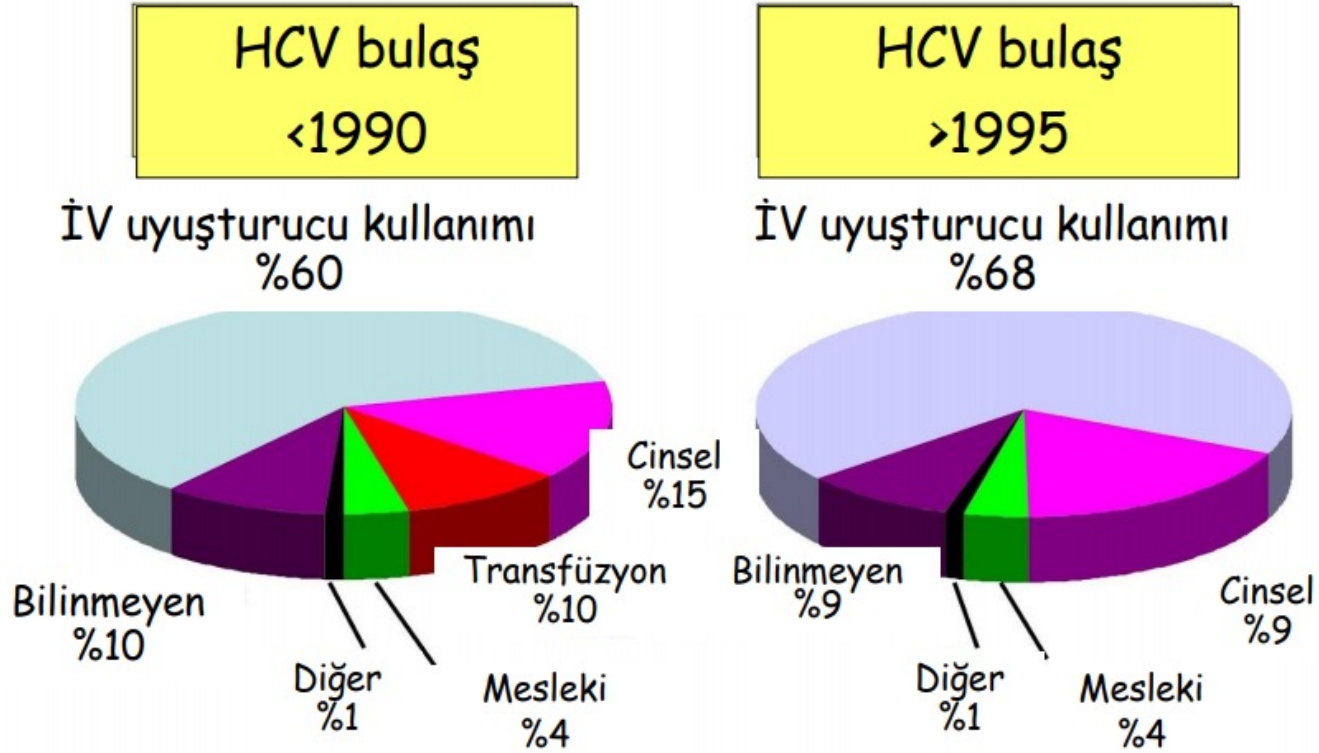
<http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report> 2017/en/

HCV-Risk Faktörleri

- İV uyuşturucu kullanımı
- Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu
- Cinsel temas
- Güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar
- İğne batma yaralanması
- Akapunktur, dövme



HCV-Bulaşma



HCV-Bulaşma

- ABD son 40 yıl başlıca bulaşma yolu
 - İV uyuşturucu kullanımı
- Kuzey, Batı ve Güney Avrupa bölgesi yeni infeksiyonların çoğu
- Akut HCV %68 *



- Tarama testlerinden önce kan transfüzyonu önemli bir sorun
- Anti HCV tarama
 - 1990 dünya
 - 1996 Türkiye
- Tarama testi risk %0,03
- 2014 NAT (nükleik asit amplifikasyon testi) = PCR



HCV-Bulaşma

Cinsel temas

➤ ~ %10 ??? Tartışmalı

➤ Heteroseksüel ilişki:

- Daha çok 70-80'li yıllar (çok eşlilik)
- 90'dan sonra zayıf kanıtlar

➤ Homoseksüel ilişki:

- Yüksek riskli cinsel davranış sergileyen, HIV (+) homoseksüel erkeklerde cinsel-mukozal bulaş kanıt!!!

➤ Çok eşli, HIV (+) homoseksüel erkeklerde cinsel yolla bulaş doğrulanmış



- Monogamik ilişkide bulaşma riski çok düşük
- Akut enfeksiyona göre kronik enfeksiyonda risk düşük

HCV-Bulaşma

İyatrojenik yolla

- Güvenli olmayan terapötik enjeksiyon
- Dünyada kontamine enjeksiyona bağlı yılda ~ 2 milyon yeni HCV (HCV'lerin %40'ı)

Hastane ve Diř tedavi ünitelerinde

- Alet-ekipman yetersiz temizlik/dezenfeksiyon



Mısır'da 1960-87 arasında ulusal şistozomiyaz tedavi kampanyasında cam şırıngaların tekrar kullanımı sonucu çok büyük HCV epidemisi



HCV-Bulaşma

Perinatal bulaşma

- Perinatal geçiş oranı %4-7
- Anne HCV RNA pozitif ($>10^6$ kopya/ml) risk yüksek
- HIV-HCV koinfeksiyonu: Bulaş daha sık

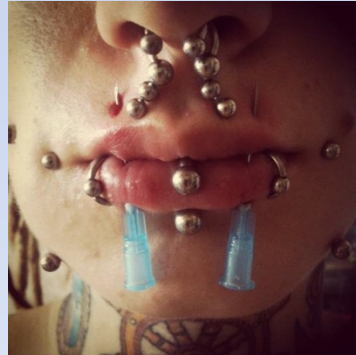
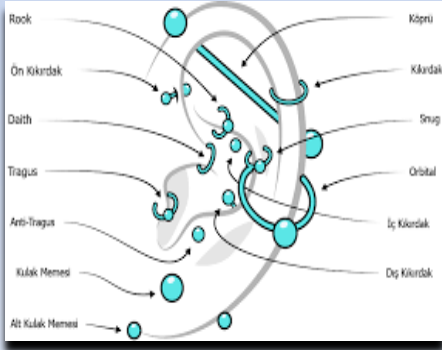
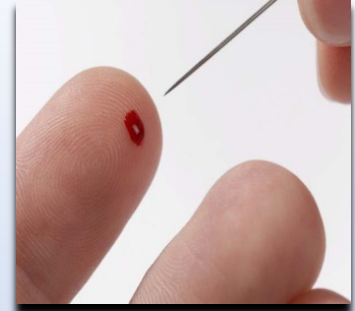


Vaginal doęum, sezaryen veya anne sütü almanın HCV infeksiyonu iliřkisi gösterilmemiř

HCV-Bulaşma

Diğer bulaşma yolları

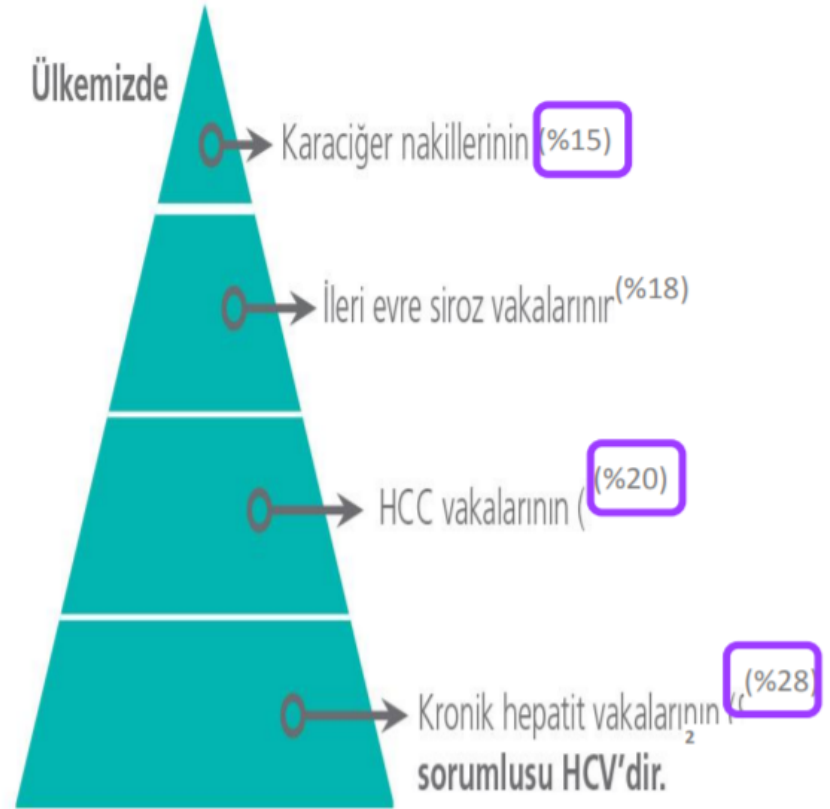
- Mesleki bulaşma: iğne batma kazasıyla (%1-2)
- Tatuaj
- Piercing
- Akupunktur
- Sünnet



Bir Halk Sağlığı Sorunu Olarak Hepatit C

Dünyada infeksiyona baęlı
ölüm nedenleri¹

Hastalık	Ölüm/Yıl
HIV/AIDS	~ 1.470.000
Tüberküloz	~ 1.120.000
Malarya	~ 1.170.000
Hepatit B	~ 786.000
Hepatit C	~ 499.000



1. Cowie et al Antiviral therapy 2013 .18, 953-954
2. İTF Gastroenterohepatoloji BD Verileri 2011.



Teşekkürler